

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**Tafil®**  
Alprazolam  
0.75 mg/mL  
Solución

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Tafil®

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Alprazolam

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Solución

Cada 100 mL contienen:

<i>Alprazolam</i>	75 mg
Vehículo cbp	100 mL

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Alprazolam está indicado para el tratamiento de:

- Ansiedad.
- Depresión (no se ha establecido su uso en depresión con características psicóticas, en trastornos bipolares, o en depresión “endógena”).
- Combinación de depresión con ansiedad.
- Ansiedad, depresión con ansiedad, o depresión asociada con otra enfermedad funcional u orgánica.
- Trastornos de pánico.

### 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Alprazolam es una triazolo-benzodiazepina.

El mecanismo de acción exacto de alprazolam no ha sido establecido hasta ahora. Clínicamente, todas las benzodiazepinas causan depresión del Sistema Nervioso Central dosis-dependiente variando desde mínimas alteraciones hasta la hipnosis.

Después de una administración oral, alprazolam es rápidamente absorbido alcanzando los picos séricos entre 1 y 2 horas después de la administración. La vida media de eliminación de alprazolam es de 12 a 15 horas, siendo la orina la principal vía de excreción.

Como las otras benzodiazepinas, el alprazolam atraviesa la barrera placentaria y se excreta por la leche materna.

Alprazolam no afectó los niveles de protrombina o de warfarina plasmática en voluntarios masculinos a quienes se administró warfarina sódica oralmente.

*In vitro*, alprazolam está ligado (80%) a proteínas séricas humanas. Cuando se administró alprazolam-14C a ratones hembra preñadas aparecieron materiales relacionados con el fármaco

uniformemente distribuido en el feto, con una concentración de 14°C aproximadamente igual a la sanguínea y musculoesquelética de la madre. Debido a su similitud a otras benzodiazepinas, se supone que alprazolam experimenta circulación transplacentaria y que es excretado en la leche humana.

Se han reportado cambios en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de benzodiazepinas en una variedad de padecimientos, incluyendo alcoholismo, función hepática deteriorada y función renal deteriorada. Se han demostrado cambios también en pacientes geriátricos. En sujetos ancianos sanos se ha observado un promedio de vida media de alprazolam de 16.3 horas (rango: 9.0 - 26.9 horas, n=16), en comparación con 11.0 horas (rango: 6.3 - 15.8 horas, n=16) en sujetos adultos sanos. La administración concomitante de anticonceptivos orales a mujeres sanas incrementó la vida media de alprazolam en relación con la del grupo control de mujeres (media: 12.4 horas, n=11 vs. 9.6 horas, n=9). Resultante de la administración concomitante de cimetidina a los mismos adultos sanos, hubo una prolongación del promedio de la vida media de alprazolam de 12.4 horas (rango: 7.2 - 18.4 horas, n=9) a 16.6 horas (rango: 10.0 -24.3 horas, n=9). En pacientes con daño hepático de origen alcohólico la vida media de alprazolam varió de 5.8 a 65.3 horas (media: 19.7 horas, n=17), en comparación con las entre 6.3 y 26.9 horas (media: 11.4 horas, n=17) en sujetos sanos. En un grupo de sujetos obesos la vida media de alprazolam varió de 9.9 a 40.4 horas (media: 21.8 horas, n=12), contra entre 6.3 y 15.8 horas (media: 10.6 horas, n=12) en sujetos sanos.

## 6. CONTRAINDICACIONES

Alprazolam está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas, alprazolam o a cualquier componente de la formulación del producto. Con glaucoma de ángulo cerrado, miastenia gravis, embarazo, lactancia y menores de 18 años.

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Limite las dosis y la duración al mínimo requerido.

Se recomienda tener cuidado cuando se trate a pacientes con función renal o hepática deteriorada.

Se puede desarrollar hábito y dependencia emocional/física con las benzodiazepinas, incluyendo alprazolam. Como con todas las benzodiazepinas, el riesgo de dependencia aumenta con dosis más altas y el uso a largo plazo y aumenta posteriormente en pacientes con un historial de alcoholismo o abuso de drogas. El uso indebido del medicamento es un riesgo conocido de alprazolam y otras benzodiazepinas, por consecuencia los pacientes que reciben alprazolam deben ser monitoreados. Alprazolam puede estar sujeto a desviación. Han habido informes de muerte relacionadas a sobredosis cuando alprazolam se usa con otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluido los opioides, otras benzodiazepinas y el alcohol. Estos riesgos deben considerarse al prescribir o dispensar alprazolam. Para reducir estos riesgos, se debe utilizar la cantidad apropiada más baja y se debe informar a los pacientes sobre un adecuado almacenamiento y eliminación del medicamento no utilizado (ver sección **Dosis y vía de administración, Reacciones secundarias y adversas** y **Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental**).

Los síntomas de supresión han ocurrido después de una disminución rápida o una suspensión abrupta de las benzodiazepinas incluyendo alprazolam. Éstos pueden ir de disforia leve e insomnio a un síndrome mayor que puede incluir calambres abdominales y musculares, vómito, sudoración, temblor y convulsiones. Además, las convulsiones por retirar el tratamiento han ocurrido al disminuir rápidamente o suspender abruptamente la terapia con alprazolam. (Ver sección **Dosis y vía de administración** – Discontinuación del tratamiento y sección **Reacciones secundarias y adversas**)

Se han asociado trastornos de pánico con los trastornos depresivos mayores primarios y secundarios y aumento de los reportes de suicidio entre los pacientes no tratados. Por lo tanto, cuando se usan dosis más altas de alprazolam para tratar pacientes con trastornos de pánico se debe tener la misma

precaución que se observa con el uso de cualquier fármaco psicotrópico en el tratamiento de pacientes deprimidos o aquellos en quienes hay razón para esperar ideas o planes suicidas ocultos.

La administración a pacientes severamente deprimidos o suicidas debe hacerse con las precauciones adecuadas y la dosis adecuada de la prescripción.

Se han reportado episodios de hipomanía y manía asociados con la utilización de alprazolam en pacientes con depresión.

El uso de alprazolam no ha sido establecido en ciertos tipos de depresión. (Ver sección **Indicaciones terapéuticas**)

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinas**

Hay que prevenir a los pacientes sobre el uso de alprazolam mientras manejen vehículos automotores o máquinas en otras actividades peligrosas hasta que se establezca que no han sido afectados por el fármaco.

## **8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

### **Embarazo**

Los datos referentes a la teratogenicidad y los efectos en el desarrollo post-natal y el comportamiento después del tratamiento con benzodiazepinas son inconsistentes. Hay evidencia obtenida en algunos estudios previos con otros miembros de la clase de las benzodiazepinas de que la exposición en útero a estos fármacos puede estar asociada a malformaciones. Los estudios posteriores con los fármacos de la clase de las benzodiazepinas no han proporcionado evidencia clara de algún tipo de defecto. Se ha reportado que los productos expuestos a las benzodiazepinas durante el tercer trimestre del embarazo o durante el parto muestran ya sea el síndrome del bebé flojo o los síntomas de supresión neonatal. Si alprazolam se usa durante el embarazo, o si una mujer se embaraza mientras toma alprazolam, la paciente debe ser informada acerca del peligro potencial para el feto.

### **Lactancia**

Los niveles de benzodiazepinas, incluyendo alprazolam, en la leche materna son bajos. Sin embargo, la lactancia no debe emprenderse si se está tomando benzodiazepinas.

## **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

Los eventos adversos, si ocurren, generalmente se observan al inicio de la terapia y normalmente desaparecen al continuar con el tratamiento o al disminuir la dosis.

Los efectos adversos asociados con el tratamiento con alprazolam en pacientes que participaron en estudios clínicos controlados y con experiencia posterior a la comercialización son los siguientes:

**Tabla de reacciones adversas**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy común ≥ 1/10</b>	<b>común ≥ 1/100 a &lt; 1/10</b>	<b>Poco común ≥ 1/1 000 a &lt; 1/100</b>	<b>Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
Trastornos endocrinos				Hiperprolactinemia*
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Disminución del apetito		
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Estado de confusión,	Manía* (Ver sección Precauciones	Hipomanía*, agresión*,

		desorientación, disminución de la libido, ansiedad, insomnio, nerviosismo, aumento de la libido*	generales), alucinaciones*, ira*, agitación*, dependencia al medicamento	hostilidad*, pensamiento anormal*, hiperactividad psicomotora*, abuso del medicamento*
Trastornos del sistema nervioso	Sedación, somnolencia, ataxia, deterioro de la memoria, disartria, mareos, dolor de cabeza	Trastorno del equilibrio, coordinación anormal, alteraciones de la atención, hipersomnía, letargo, temblor	Amnesia	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo*, distonía*
Trastornos oculares		Visión borrosa		
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, boca seca	Náusea		Trastorno gastrointestinal*
Trastornos hepatobiliares				Hepatitis*, función hepática anormal, ictericia*
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Dermatitis*		Angioedema*, reacción de fotosensibilidad*
Trastornos óseos, del tejido conectivo y musculoesqueléticos			Debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia*	Retención urinaria*
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas		Disfunción sexual*	Menstruación irregular*	
Trastornos generales y trastornos en el lugar de administración	Fatiga, irritabilidad		Síndrome de abstinencia*	Edema periférico*
Pruebas complementarias		Disminución de peso, aumento de peso		Aumento de la presión intraocular*

\*RAM identificado después de la comercialización

En muchos de los reportes de casos espontáneos de efectos adversos sobre la conducta, los pacientes estaban recibiendo simultáneamente otros fármacos para el SNC y/o fueron descritos como pacientes que tienen condiciones psiquiátricas subyacentes. Los pacientes con un trastorno límite de la personalidad, un historial anterior de comportamiento violento o agresivo, o abuso de alcohol o sustancias pueden tener el riesgo de presentar tales eventos. Los casos de irritabilidad, hostilidad y pensamientos intrusivos han sido reportados durante la supresión de alprazolam en pacientes con trastorno de estrés post-traumático.

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Las benzodiazepinas producen efectos depresivos aditivos del SNC, incluida la depresión respiratoria, cuando se administran concomitantemente con opioides, alcohol u otros fármacos que producen depresión del SNC (ver sección **Precauciones generales**).

Las interacciones farmacocinéticas pueden ocurrir cuando el alprazolam se administra junto con fármacos que interfieren con su metabolismo. Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (sobre todo el citocromo P450 3A4) pueden aumentar la concentración de alprazolam e incrementar su actividad. Los datos de los estudios clínicos con alprazolam, los estudios *in vitro* con alprazolam y los estudios clínicos con fármacos metabolizados de manera similar a alprazolam proporcionan evidencia de diversos grados de interacción y posible interacción con alprazolam para una serie de fármacos. En base al grado de interacción y el tipo de datos disponibles, se hacen las siguientes recomendaciones:

- No se recomienda la administración concomitante del alprazolam con ketoconazol, itraconazol, u otros antimicóticos del tipo azol.
- Se recomienda precaución y consideración de la reducción de dosis cuando alprazolam se administre concomitante con nefazodona, fluvoxamina, y cimetidina.
- Se recomienda precaución cuando alprazolam se administre concomitantemente con fluoxetina, propoxifeno, anticonceptivos orales, diltiazem, o antibióticos macrólidos tales como la eritromicina y la troleandomicina.
- Las interacciones que involucran inhibidores de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (por ejemplo, ritonavir) y alprazolam son complejas y dependen del tiempo. Las dosis bajas de ritonavir resultaron en una gran disminución de la depuración de alprazolam, prolongaron su vida media de eliminación y aumento de los efectos clínicos. Sin embargo, con una exposición prolongada a ritonavir, la inducción de CYP3A compensa esta inhibición. Esta interacción requerirá un ajuste de dosis o discontinuar alprazolam.
- Se han reportado concentraciones aumentadas de digoxina cuando se administra alprazolam, especialmente en ancianos (>65 años de edad). Por lo tanto, los pacientes que reciben alprazolam y digoxina deben monitorearse en busca de signos y síntomas relacionados con toxicidad de la digoxina.

## 11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se han reportado hasta la fecha.

## 12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

### Mutagénesis

Alprazolam no resultó mutagénico en la prueba *in vitro* de Ames. Alprazolam no produjo aberraciones cromosómicas en ensayos *in vivo* con micronúcleos en ratas a dosis de prueba altas de 100 mg/kg, que equivalen a 500 veces la dosis máxima recomendada diaria para humanos de 10 mg/día.

### Carcinogénesis

No se observó ninguna evidencia de potencial carcinogénico durante los estudios de bioensayos de 2 años de alprazolam en ratas a dosis de hasta 30 mg/kg/día (150 veces la dosis diaria máxima recomendada para los humanos de 10 mg/kg/día) y en ratones a dosis de hasta 10 mg/kg/día (50 veces la dosis diaria máxima recomendada para los humanos de 10 mg/día).

### Fertilidad

Alprazolam no afectó la fertilidad en ratas a dosis de hasta 5 mg/kg/día, que corresponde a 25 veces la dosis diaria máxima recomendada para los humanos de 10 mg/día.

### Efectos oculares

Cuando las ratas fueron tratadas oralmente con alprazolam a 3, 10 y 30 mg/kg/día (15 a 150 veces la dosis diaria máxima recomendada para los humanos de 10 mg/día) durante 2 años, se observó una tendencia a un aumento relacionado con la dosis en el número de cataratas a (hembras) y

vascularización en la córnea (machos). Estas lesiones no aparecieron sino hasta después de los 11 meses de tratamiento.

#### Efecto de los fármacos anestésicos y sedantes

La investigación no clínica ha demostrado que la administración de fármacos anestésicos y sedantes que bloquean los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y/o potencian la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA) pueden aumentar la muerte celular neuronal en el cerebro y dar como resultado déficits a largo plazo en la cognición y el comportamiento de animales jóvenes cuando se administran durante el período de desarrollo máximo del cerebro. Según las comparaciones entre las especies no clínicas, se cree que el tiempo de vulnerabilidad del cerebro para estos efectos se correlaciona con las exposiciones humanas en el tercer trimestre de embarazo hasta el primer año de vida, pero se puede extender hasta aproximadamente los 3 años de edad. Aunque la información sobre este efecto con alprazolam es limitada, ya que el mecanismo de acción incluye la potenciación de la actividad de GABA, es posible que ocurra un efecto similar. Se desconoce la importancia de estos hallazgos no clínicos para el uso humano.

### 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis óptima debe individualizarse con base a la severidad de los síntomas y la respuesta individual del paciente. En los pacientes que requieran dosis mayores, la dosis se debe aumentar lentamente para evitar los efectos adversos. En general, los pacientes que no han recibido previamente medicamentos psicotrópicos requerirán dosis algo más bajas que aquellos tratados anteriormente con los tranquilizantes menores, antidepresivos, o hipnóticos. Se recomienda seguir el principio general de usar la dosis más baja efectiva, especialmente en pacientes geriátricos o pacientes débiles para impedir el desarrollo de ataxia o sobre-sedación.

Alprazolam Solución Oral (Gotas): Las recomendaciones de dosificación son las mismas de alprazolam IR tabletas. La concentración de la formulación en gotas es 0.75 mg/mL. Cada mL equivale a 30 gotas.

*Duración del Tratamiento.* Hay datos disponibles para apoyar el uso hasta por 6 meses para ansiedad y depresión y por 8 meses en el tratamiento de trastornos de pánico. El riesgo de dependencia puede incrementar con la dosis y la duración del tratamiento, por lo tanto, se debe utilizar la dosis y la duración efectiva más baja posible y se debe reevaluar con frecuencia la necesidad de continuar con el tratamiento (ver sección **Precauciones generales**)

*Interrupción del Tratamiento.* Para suspender el tratamiento con alprazolam, la dosis debe reducirse lentamente en apego a las buenas prácticas médicas. Se sugiere que la dosis diaria de alprazolam se disminuya en no más de 0.5 mg cada 3 días. Algunos pacientes pueden requerir una reducción de dosis aún más lenta. (Ver sección **Precauciones generales**)

*Uso Pediátrico.* No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años de edad.

Solución

Indicación población	Dosis inicial usual (Si ocurren efectos secundarios, la dosis debe disminuirse)	Intervalo usual de dosis
Ansiedad	0.75 a 1.5 mg diarios administrados en dosis divididas	0.5 a 4 mg al día administrados en dosis divididas
Depresión	1.5 mg diarios administrados en dosis divididas	1.5 a 4.5 mg diarios administrados en dosis divididas
Trastornos de pánico	0.5 a 1.0 mg administrados a la hora de dormir	La dosis debe ajustarse a la respuesta del paciente, con aumentos no mayores de 1 mg al

	o 0.5 mg tres veces al día	día, cada 3 a 4 días. Se pueden agregar dosis adicionales hasta que se logre un programa de 3 o 4 veces al día <i>La dosis promedio en un gran estudio multicéntrico fue de 5.7 ± 2.27 mg, con pacientes que ocasionalmente requieren un máximo de 10 mg/día.</i>
Pacientes geriátricos	0.5 a 0.75 mg diarios administrados en dosis divididas	0.5 a 0.75 mg/día, administrados en dosis divididas; puede aumentar gradualmente si es necesario y si se tolera.

#### 14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Los síntomas de sobredosis con alprazolam son derivados de su acción farmacológica e incluyen somnolencia, discurso mal articulado, incoordinación motora, coma y depresión respiratoria. Las secuelas graves son raras a menos que otros fármacos y/o etanol se ingieran simultáneamente. El tratamiento de la sobredosis consiste principalmente en brindar soporte respiratorio y cardiovascular. El valor de la diálisis no ha sido determinado. Flumazenil puede usarse como tratamiento adjunto para el manejo de la función respiratoria y cardiovascular asociada con la sobredosis.

#### 15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con un frasco con 5 mL y gotero.  
Caja de cartón con un frasco con 10 mL y gotero.  
Caja de cartón con un frasco con 15 mL y gotero.  
Caja de cartón con un frasco con 20 mL y gotero.  
Todas las presentaciones con instructivo impreso.

#### 16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 25°C.  
Protéjase de la luz.  
Una vez abierto se conserva durante 90 días a no más de 25°C.

#### 17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para el profesional de la salud  
No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 18 años.  
Su venta requiere receta médica, la cual se retendrá en la farmacia.  
No se deje al alcance de los niños.  
El uso prolongado aún a dosis terapéuticas puede causar dependencia.  
Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinarias pesadas durante su uso.  
Léase instructivo

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:  
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com  
ó a la línea Pfizer 01800 401 2002.

#### 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

**Pfizer S.A. de C.V.**  
Km 63 Carretera México Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140,  
Toluca, México, México.

## 19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

® Marca Registrada

**Registro Numero SSA:** 494M2002 SSA II.

®Marca Registrada

**Clave de IPP:** 193300415F0002

**Fecha de aprobación:** 14 de octubre del 2019

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera
<b>Fecha de elaboración:</b>	04/DIC/18
<b>PCO que revisó:</b>	Janahara Howard
<b>Fecha de revisión:</b>	17 Dic 2018
<b>Médico que revisó :</b>	Alejandro Nenclares
<b>Fecha de revisión:</b>	11 Dic 2018
<b>Referencia:</b>	CDS 20-Nov-2018
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Actualización de CDS en los rubros: 7.Precuciones generales, 9.Reacciones secundarias y adversas, 10. Interacciones medicamentosas y de otro género, 13. Dosis y vía de administración, 15. Presentaciones y 17.Leyendas de protección.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA



**Tafil®**  
Alprazolam  
0.75 mg/mL  
Solución

**1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA**

Tafil®

**2. DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Alprazolam

**3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**

---

**Solución**

Cada 100 mL contienen:

<i>Alprazolam</i>	75 mg
Vehículo cbp	100 mL

---

**4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Alprazolam está indicado para el tratamiento de:

- Ansiedad.
- Depresión (no se ha establecido su uso en depresión con características psicóticas, en trastornos bipolares, o en depresión “endógena”).
- Combinación de depresión con ansiedad.
- Ansiedad, depresión con ansiedad, o depresión asociada con otra enfermedad funcional u orgánica.
- Trastornos de pánico.

**5. CONTRAINDICACIONES**

Alprazolam está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas, alprazolam o a cualquier componente de la formulación del producto. Con glaucoma de ángulo cerrado, miastenia gravis, embarazo, lactancia y menores de 18 años.

**6. PRECAUCIONES GENERALES**

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Limite las dosis y la duración al mínimo requerido.

Se recomienda tener cuidado cuando se trate a pacientes con función renal o hepática deteriorada.

Se puede desarrollar hábito y dependencia emocional/física con las benzodiazepinas, incluyendo alprazolam. Como con todas las benzodiazepinas, el riesgo de dependencia aumenta con dosis más altas y el uso a largo plazo y aumenta posteriormente en pacientes con un historial de alcoholismo o abuso de drogas. El uso indebido del medicamento es un riesgo conocido de alprazolam y otras benzodiazepinas, por consecuencia los pacientes que reciben alprazolam deben ser monitoreados. Alprazolam puede estar sujeto a desviación. Han habido informes de muerte relacionadas a

sobredosis cuando alprazolam se usa con otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluido los opioides, otras benzodiazepinas y el alcohol. Estos riesgos deben considerarse al prescribir o dispensar alprazolam. Para reducir estos riesgos, se debe utilizar la cantidad apropiada más baja y se debe informar a los pacientes sobre un adecuado almacenamiento y eliminación del medicamento no utilizado (ver sección **Dosis y vía de administración, Reacciones secundarias y adversas** y **Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental**).

Los síntomas de supresión han ocurrido después de una disminución rápida o una suspensión abrupta de las benzodiazepinas incluyendo alprazolam. Éstos pueden ir de disforia leve e insomnio a un síndrome mayor que puede incluir calambres abdominales y musculares, vómito, sudoración, temblor y convulsiones. Además, las convulsiones por retirar el tratamiento han ocurrido al disminuir rápidamente o suspender abruptamente la terapia con alprazolam. (Ver sección **Dosis y vía de administración** – Discontinuación del tratamiento y sección **Reacciones secundarias y adversas**)

Se han asociado trastornos de pánico con los trastornos depresivos mayores primarios y secundarios y aumento de los reportes de suicidio entre los pacientes no tratados. Por lo tanto, cuando se usan dosis más altas de alprazolam para tratar pacientes con trastornos de pánico se debe tener la misma precaución que se observa con el uso de cualquier fármaco psicotrópico en el tratamiento de pacientes deprimidos o aquellos en quienes hay razón para esperar ideas o planes suicidas ocultos.

La administración a pacientes severamente deprimidos o suicidas debe hacerse con las precauciones adecuadas y la dosis adecuada de la prescripción.

Se han reportado episodios de hipomanía y manía asociados con la utilización de alprazolam en pacientes con depresión.

El uso de alprazolam no ha sido establecido en ciertos tipos de depresión. (Ver sección **Indicaciones terapéuticas**)

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinas**

Hay que prevenir a los pacientes sobre el uso de alprazolam mientras manejen vehículos automotores o máquinas en otras actividades peligrosas hasta que se establezca que no han sido afectados por el fármaco.

### **7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

#### **Embarazo**

Los datos referentes a la teratogenicidad y los efectos en el desarrollo post-natal y el comportamiento después del tratamiento con benzodiazepinas son inconsistentes. Hay evidencia obtenida en algunos estudios previos con otros miembros de la clase de las benzodiazepinas de que la exposición en útero a estos fármacos puede estar asociada a malformaciones. Los estudios posteriores con los fármacos de la clase de las benzodiazepinas no han proporcionado evidencia clara de algún tipo de defecto. Se ha reportado que los productos expuestos a las benzodiazepinas durante el tercer trimestre del embarazo o durante el parto muestran ya sea el síndrome del bebé flojo o los síntomas de supresión neonatal. Si alprazolam se usa durante el embarazo, o si una mujer se embaraza mientras toma alprazolam, la paciente debe ser informada acerca del peligro potencial para el feto.

#### **Lactancia**

Los niveles de benzodiazepinas, incluyendo alprazolam, en la leche materna son bajos. Sin embargo, la lactancia no debe emprenderse si se está tomando benzodiazepinas.

### **8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

Los eventos adversos, si ocurren, generalmente se observan al inicio de la terapia y normalmente desaparecen al continuar con el tratamiento o al disminuir la dosis.

Los efectos adversos asociados con el tratamiento con alprazolam en pacientes que participaron en estudios clínicos controlados y con experiencia posterior a la comercialización son los siguientes:

**Tabla de reacciones adversas**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy común ≥ 1/10</b>	<b>común ≥ 1/100 a &lt; 1/10</b>	<b>Poco común ≥ 1/1 000 a &lt; 1/100</b>	<b>Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
Trastornos endocrinos				Hiperprolactinemia*
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Disminución del apetito		
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Estado de confusión, desorientación, disminución de la libido, ansiedad, insomnio, nerviosismo, aumento de la libido*	Manía* (Ver sección Precauciones generales), alucinaciones*, ira*, agitación*, dependencia al medicamento	Hipomanía*, agresión*, hostilidad*, pensamiento anormal*, hiperactividad psicomotora*, abuso del medicamento*
Trastornos del sistema nervioso	Sedación, somnolencia, ataxia, deterioro de la memoria, disartria, mareos, dolor de cabeza	Trastorno del equilibrio, coordinación anormal, alteraciones de la atención, hipersomnia, letargo, temblor	Amnesia	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo*, distonía*
Trastornos oculares		Visión borrosa		
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, boca seca	Náusea		Trastorno gastrointestinal*
Trastornos hepato biliares				Hepatitis*, función hepática anormal, ictericia*
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Dermatitis*		Angioedema*, reacción de fotosensibilidad*
Trastornos óseos, del tejido conectivo y musculoesqueléticos			Debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia*	Retención urinaria*
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas		Disfunción sexual*	Menstruación irregular*	
Trastornos generales y trastornos en el lugar de administración	Fatiga, irritabilidad		Síndrome de abstinencia*	Edema periférico*
Pruebas complementarias		Disminución de peso, aumento de peso		Aumento de la presión intraocular*

\*RAM identificado después de la comercialización

En muchos de los reportes de casos espontáneos de efectos adversos sobre la conducta, los pacientes estaban recibiendo simultáneamente otros fármacos para el SNC y/o fueron descritos como pacientes que tienen condiciones psiquiátricas subyacentes. Los pacientes con un trastorno limítrofe de la personalidad, un historial anterior de comportamiento violento o agresivo, o abuso de alcohol o sustancias pueden tener el riesgo de presentar tales eventos. Los casos de irritabilidad, hostilidad y pensamientos intrusivos han sido reportados durante la supresión de alprazolam en pacientes con trastorno de estrés post-traumático.

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Las benzodiazepinas producen efectos depresivos aditivos del SNC, incluida la depresión respiratoria, cuando se administran concomitantemente con opioides, alcohol u otros fármacos que producen depresión del SNC (ver sección **Precauciones generales**).

Las interacciones farmacocinéticas pueden ocurrir cuando el alprazolam se administra junto con fármacos que interfieren con su metabolismo. Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (sobre todo el citocromo P450 3A4) pueden aumentar la concentración de alprazolam e incrementar su actividad. Los datos de los estudios clínicos con alprazolam, los estudios *in vitro* con alprazolam y los estudios clínicos con fármacos metabolizados de manera similar a alprazolam proporcionan evidencia de diversos grados de interacción y posible interacción con alprazolam para una serie de fármacos. En base al grado de interacción y el tipo de datos disponibles, se hacen las siguientes recomendaciones:

- No se recomienda la administración concomitante del alprazolam con ketoconazol, itraconazol, u otros antimicóticos del tipo azol.
- Se recomienda precaución y consideración de la reducción de dosis cuando alprazolam se administre concomitante con nefazodona, fluvoxamina, y cimetidina.
- Se recomienda precaución cuando alprazolam se administre concomitantemente con fluoxetina, propoxifeno, anticonceptivos orales, diltiazem, o antibióticos macrólidos tales como la eritromicina y la troleandomicina.
- Las interacciones que involucran inhibidores de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (por ejemplo, ritonavir) y alprazolam son complejas y dependen del tiempo. Las dosis bajas de ritonavir resultaron en una gran disminución de la depuración de alprazolam, prolongaron su vida media de eliminación y aumento de los efectos clínicos. Sin embargo, con una exposición prolongada a ritonavir, la inducción de CYP3A compensa esta inhibición. Esta interacción requerirá un ajuste de dosis o descontinuar alprazolam.
- Se han reportado concentraciones aumentadas de digoxina cuando se administra alprazolam, especialmente en ancianos (>65 años de edad). Por lo tanto, los pacientes que reciben alprazolam y digoxina deben monitorearse en busca de signos y síntomas relacionados con toxicidad de la digoxina.

## 10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

### Mutagénesis

Alprazolam no resultó mutagénico en la prueba *in vitro* de Ames. Alprazolam no produjo aberraciones cromosómicas en ensayos *in vivo* con micronúcleos en ratas a dosis de prueba altas de 100 mg/kg, que equivalen a 500 veces la dosis máxima recomendada diaria para humanos de 10 mg/día.

### Carcinogénesis

No se observó ninguna evidencia de potencial carcinogénico durante los estudios de bioensayos de 2 años de alprazolam en ratas a dosis de hasta 30 mg/kg/día (150 veces la dosis diaria máxima recomendada para los humanos de 10 mg/kg/día) y en ratones a dosis de hasta 10 mg/kg/día (50 veces la dosis diaria máxima recomendada para los humanos de 10 mg/día).

### Fertilidad

Alprazolam no afectó la fertilidad en ratas a dosis de hasta 5 mg/kg/día, que corresponde a 25 veces la dosis diaria máxima recomendada para los humanos de 10 mg/día.

### Efectos oculares

Cuando las ratas fueron tratadas oralmente con alprazolam a 3, 10 y 30 mg/kg/día (15 a 150 veces la dosis diaria máxima recomendada para los humanos de 10 mg/día) durante 2 años, se observó una tendencia a un aumento relacionado con la dosis en el número de cataratas a (hembras) y vascularización en la córnea (machos). Estas lesiones no aparecieron sino hasta después de los 11 meses de tratamiento.

### Efecto de los fármacos anestésicos y sedantes

La investigación no clínica ha demostrado que la administración de fármacos anestésicos y sedantes que bloquean los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y/o potencian la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA) pueden aumentar la muerte celular neuronal en el cerebro y dar como resultado déficits a largo plazo en la cognición y el comportamiento de animales jóvenes cuando se administran durante el período de desarrollo máximo del cerebro. Según las comparaciones entre las especies no clínicas, se cree que el tiempo de vulnerabilidad del cerebro para estos efectos se correlaciona con las exposiciones humanas en el tercer trimestre de embarazo hasta el primer año de vida, pero se puede extender hasta aproximadamente los 3 años de edad. Aunque la información sobre este efecto con alprazolam es limitada, ya que el mecanismo de acción incluye la potenciación de la actividad de GABA, es posible que ocurra un efecto similar. Se desconoce la importancia de estos hallazgos no clínicos para el uso humano.

## 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis óptima debe individualizarse con base a la severidad de los síntomas y la respuesta individual del paciente. En los pacientes que requieran dosis mayores, la dosis se debe aumentar lentamente para evitar los efectos adversos. En general, los pacientes que no han recibido previamente medicamentos psicotrópicos requerirán dosis algo más bajas que aquellos tratados anteriormente con los tranquilizantes menores, antidepresivos, o hipnóticos. Se recomienda seguir el principio general de usar la dosis más baja efectiva, especialmente en pacientes geriátricos o pacientes débiles para impedir el desarrollo de ataxia o sobre-sedación.

Alprazolam Solución Oral (Gotas): Las recomendaciones de dosificación son las mismas de alprazolam IR tabletas. La concentración de la formulación en gotas es 0.75 mg/mL. Cada mL equivale a 30 gotas.

*Duración del Tratamiento.* Hay datos disponibles para apoyar el uso hasta por 6 meses para ansiedad y depresión y por 8 meses en el tratamiento de trastornos de pánico. El riesgo de dependencia puede incrementar con la dosis y la duración del tratamiento, por lo tanto, se debe utilizar la dosis y la duración efectiva más baja posible y se debe reevaluar con frecuencia la necesidad de continuar con el tratamiento (ver sección **Precauciones generales**)

*Interrupción del Tratamiento.* Para suspender el tratamiento con alprazolam, la dosis debe reducirse lentamente en apego a las buenas prácticas médicas. Se sugiere que la dosis diaria de alprazolam se disminuya en no más de 0.5 mg cada 3 días. Algunos pacientes pueden requerir una reducción de dosis aún más lenta. (Ver sección **Precauciones generales**)

*Uso Pediátrico.* No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años de edad.

## Solución

Indicación población	Dosis inicial usual (Si ocurren efectos secundarios, la dosis debe disminuirse)	Intervalo usual de dosis
Ansiedad	0.75 a 1.5 mg diarios administrados en dosis divididas	0.5 a 4 mg al día administrados en dosis divididas
Depresión	1.5 mg diarios administrados en dosis divididas	1.5 a 4.5 mg diarios administrados en dosis divididas
Trastornos de pánico	0.5 a 1.0 mg administrados a la hora de dormir o 0.5 mg tres veces al día	La dosis debe ajustarse a la respuesta del paciente, con aumentos no mayores de 1 mg al día, cada 3 a 4 días. Se pueden agregar dosis adicionales hasta que se logre un programa de 3 o 4 veces al día <i>La dosis promedio en un gran estudio multicéntrico fue de 5.7 ± 2.27 mg, con pacientes que ocasionalmente requieren un máximo de 10 mg/día.</i>
Pacientes geriátricos	0.5 a 0.75 mg diarios administrados en dosis divididas	0.5 a 0.75 mg/día, administrados en dosis divididas; puede aumentar gradualmente si es necesario y si se tolera.

## 12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Los síntomas de sobredosis con alprazolam son derivados de su acción farmacológica e incluyen somnolencia, discurso mal articulado, incoordinación motora, coma y depresión respiratoria. Las secuelas graves son raras a menos que otros fármacos y/o etanol se ingieran simultáneamente. El tratamiento de la sobredosis consiste principalmente en brindar soporte respiratorio y cardiovascular. El valor de la diálisis no ha sido determinado. Flumazenil puede usarse como tratamiento adjunto para el manejo de la función respiratoria y cardiovascular asociada con la sobredosis.

## 13. PRESENTACIONES

Caja de cartón con un frasco con 5 mL y gotero.  
Caja de cartón con un frasco con 10 mL y gotero.  
Caja de cartón con un frasco con 15 mL y gotero.  
Caja de cartón con un frasco con 20 mL y gotero.  
Todas las presentaciones con instructivo impreso.

## 14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para el profesional de la salud  
No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 18 años.  
Su venta requiere receta médica, la cual se retendrá en la farmacia.  
No se deje al alcance de los niños.  
El uso prolongado aún a dosis terapéuticas puede causar dependencia.  
Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinarias pesadas durante su uso.  
Léase instructivo

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:  
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

ó a la línea Pfizer 01800 401 2002.

#### 15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

**Pfizer S.A. de C.V.**  
Km 63 Carretera México Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140,  
Toluca, México, México.

#### 16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

® Marca Registrada

**Registro Numero SSA:** 494M2002 SSA II.  
®Marca Registrada

**Clave de IPP:** 193300415F0002  
**Fecha de aprobación:** 14 de octubre del 2019

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera
<b>Fecha de elaboración:</b>	04/DIC/18
<b>PCO que revisó:</b>	Janahara Howard
<b>Fecha de revisión:</b>	17 Dic 2018
<b>Médico que revisó :</b>	Alejandro Nenclares
<b>Fecha de revisión:</b>	11 Dic 2018
<b>Referencia:</b>	CDS 20-Nov-2018
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Actualización de CDS en los rubros: 7.Precauciones generales, 9.Reacciones secundarias y adversas, 10. Interacciones medicamentosas y de otro género, 13. Dosis y vía de administración, 15. Presentaciones y 17.Leyendas de protección.